UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951 N° 74

Le Test de Tolérance à l'Héparine "in vitro" de SOULIER dans la conduite du Traitement anticoagulant

THESE

pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1952

PAR

Roger MALET

MEMBRES DU JURY.... MM. R. SOREL, *Président.*
VIRENQUE
DARDENNE } *Assesseurs*
DARNAUD
POUILHÈS, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
Vve LION & FILS
2, rue Romiguières, 2
1951

MALET (Roger).

Le Test de tolérance à l'Héparine « in vitro » de Soulier dans la conduite du traitement anticoagulant.

Toulouse, 1952, Imp. Toulousaine, in-8°, 52 pages.

Thèse Médecine, Toulouse 1952, n° 74.

MALET (Roger).

Le Test de tolérance à l'Héparine « in vitro » de Soulier dans la conduite du traitement anticoagulant.

Toulouse, 1952, Imp. Toulousaine, in-8°, 52 pages.

Thèse Médecine, Toulouse 1952, n° 74.

MALET (Roger).

Le Test de tolérance à l'Héparine « in vitro » de Soulier dans la conduite du traitement anticoagulant.

Toulouse, 1952, Imp. Toulousaine, in-8°, 52 pages.

Thèse Médecine, Toulouse 1952, n° 74.

MALET (Roger).

Le Test de tolérance à l'Héparine « in vitro » de Soulier dans la conduite du traitement anticoagulant.

Toulouse, 1952, Imp. Toulousaine, in-8°, 52 pages.

Thèse Médecine, Toulouse 1952, n° 74.

Le Test de Tolérance à l'Héparine "in vitro" de SOULIER

dans la

conduite du Traitement anticoagulant

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	MM. LEFEBVRE
Assesseur	SOREL
Doyens honoraires	GORSE, CALVET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL — MM. MERIEL — MM. RIBAUT
LAFFORGUE — VALLOIS — SERR.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER
Clinique médicale	TAPIE, MERIEL
Clinique obstétricale	GUILHEM
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE
Anatomie	LAZORTHES
Histoire naturelle	DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)
Pharmacie	CAUJOLLE
Pathol. interne et clinique des maladies de la tuberculose	MOREL
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Matière médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	(N.)
Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique et chirurgie	CALVET
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Chimie biologique	VALDIGUIE
Médecine légale et du travail	PLANQUES
Histologie et embryologie	BROUSSY
Médecine sociale	BOUNHOURE
Thérapeutique	GADRAT
Pathologie chirurgicale	GRIMOUD
Clinique odonto-stomatologique	CADENAT
Professeur à titre personnel	BAISSET
Chimie pharmaceutique	BLANC
Chimie	RACINE ch. d f.

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Anatomie	M. COULOUMA

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM. POULHÈS
Histologie	BIMES
Sciences Naturelles	BOUISSET
Bactériologie	Mme ENJALBERT
Chimie Biologique	MM. POLONOVSKI
Physique Médicale	AUVERGNAT
Pharmacie	COUTURIER
Botanique	Mme DULUCQ-MATHOU

AGRÉGÉS

Médecine	MM. DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE, BAUDOT.	Chirurgie	MM. RIEUNAU, DIEULAFE, DAMBRIN (P.)
Ophtalmologie			MM. DEODATI
Physique Médicale			MARQUÈS
Obstétrique			PONTONNIER
O. R. L.			CLAUX
Urologie			LHEZ

COURS COMPLEMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM
Chimie biologique	DOUSTE-BLAZY
Chimie minérale	BLANC
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX
Législation pharmaceutique	BOUISSET
Tuberculose	MOREL
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.)
Parasitologie	BAUDOT
Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	MM. BLANC
Hydrologie et Géologie	ASTRE
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Pharmacodynamie médecine	BAISSET
Pharmacodynamie pharmacie	CAUJOLLE
Hygiène	LAPORTE
Urologie	LHEZ
Ophtalmologie	DEODATI
Neuro-Chirurgie	LAZORTHES
Mycologie	MORQUER
Psychiatrie	GAYRAL
Physiologie	LAPORTE (Y.)
Histologie	PLANEL
Secrétaire de la Faculté	M. ARGILAS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891).

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951 N° 74

Le Test de Tolérance à l'Héparine "in vitro" de SOULIER dans la conduite du Traitement anticoagulant

THESE

pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1952

PAR

Roger MALET

MEMBRES DU JURY.... MM. R. SOREL, *Président.*
VIRENQUE
DARDENNE } *Assesseurs*
DARNAUD
POUILHÈS, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
Vve LION & FILS
2, rue Romiguières, 2
1951

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici le témoignage de mon affection et tous mes remerciements.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOREL,

Professeur de Clinique médicale

Chevalier de la Légion d'honneur

— qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

— Qu'il veuille bien recevoir l'assurance de toute notre gratitude et de notre plus profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur VIRENQUE,
Professeur de Clinique chirurgicale.

Monsieur le Professeur DARDENNE,
Professeur agrégé à la Faculté.

Monsieur le Professeur DARNAUD,
Professeur agrégé à la Faculté.

Monsieur le Professeur POUILHES,
Professeur agrégé à la Faculté.

Nous les remercions tous d'avoir accepté d'être nos juges.

À Monsieur le Docteur Jehan RICHARD,
Médecin de l'Hôpital Mixte de Tarbes,
Ex-Médecin des Hôpitaux Coloniaux

— qui nous a inspiré et guidé dans l'élaboration de notre thèse.

Nous le remercions pour l'enseignement qu'il nous a si généreusement donné.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

A MES MAITRES DE L'HOPITAL MIXTE
DE TARBES

A MES CAMARADES DE LA FACULTE

A MES CAMARADES D'INTERNAT
DE L'HOPITAL MIXTE DE TARBES

Avec ma plus profonde sympathie et toute mon amitié.

Introduction

Notre travail a pour justification essentielle de rapporter quelques observations de maladies thromboemboliques et phlébitiques traitées par les anticoagulants sous la surveillance biologique du Test de Tolérance à l'Héparine « in vitro » de Waugh et Ruddick, introduit en France par Soulier, et d'essayer de démontrer les avantages que présente une pareille épreuve sur les autres tests connus, tant pour la sécurité du malade que pour la pleine efficience du traitement.

A ce propos nous ferons un bref rappel historique du traitement des Thrombophlébites; nous dirons ensuite les indications des anticoagulants, ce qui nous amènera à étudier la coagulation elle-même avant de traiter des diverses techniques utilisées pour contrôler le traitement anticoagulant et de les critiquer. Nous énoncerons le principe du test de Soulier, insisterons sur sa technique et établirons une ligne de conduite générale de thérapeutique anticoagulante sous le contrôle de ce test. Nous nous efforcerons de montrer enfin à propos de chaque observation ce qu'a pu nous apporter de nouveau et de précieux le test à l'héparine « in vitro » au cours du traitement anticoagulant.

Au seuil de ce travail, il est pour nous un agréable devoir d'adresser nos plus vifs remerciements à M. le Docteur Jehan RICHARD, qui nous a inspiré et guidé, à M. le Docteur TURON, Médecin-chef et aux autres médecins de l'Hôpital de Tarbes qui ont mis à notre disposition tous les malades susceptibles de nous intéresser.

Nous devons par ailleurs un hommage particulier au Laboratoire Pierre et Robert GIACARDY, dont l'esprit de recherche, la haute compétence et le dévouement ne sont plus à louer et sans lequel notre travail était irréalisable.

CHAPITRE PREMIER

Historique

L'immobilisation rigoureuse du membre atteint pendant de longues semaines, afin d'éviter le redoutable danger de l'embolie, quelques médications antalgiques, le souci d'une mobilisation la plus précoce possible pour atténuer les séquelles, voilà ce qui constituait l'ensemble du traitement des Thrombophlébites, il y a quelques années.

Le progrès des connaissances pathogéniques et anatomo-cliniques des phlébothromboses a permis d'étendre la thérapeutique de ces affections, d'abord en agissant physiologiquement sur les vaisseaux grâce aux médications et opérations touchant le sympathique (Leriche), secondairement en intervenant sur la veine malade elle-même.

Actuellement grâce aux travaux portant sur les modifications biologiques et pathologiques des protéïnes sanguines et la découverte des médications permettant de corriger l'action thrombosante en perturbant le phénomène de la coagulation, des horizons nouveaux sont ouverts dans la lutte contre les maladies thromboemboliques.

Déjà Virchow et avec lui Bouchut, Lanceraux, Vogel, ont mis en valeur le rôle des modifications physico-chimiques du sang au cours des phlébites.

A la suite des travaux de Widal en 1889 et de Vaquez en 1890, la notion d'infection et de lésion pariétale veineuse prédomine.

Ce courant d'idées est renforcé par la découverte par Rosenow e n1927 d'un diplo-streptocoque viridans qui serait constant dans les thromboses et les embolies.

De nos jours une somme considérable de travaux a mis en évidence l'existence de modifications sanguines variées au cours de ces affections et les recherches modernes ont porté sur les modifications humorales et leur rapport avec la tendance à la thromose (Ritter - Gowaerts), en laissant au deuxième plan le rôle de l'infection.

Les auteurs ont notamment mis l'accent sur :

— L'augmentation du fibrinogène;
— L'augmentation des polypeptides;
— Modification du rapport thrombine-antithrombine par baisse de l'antithrombine;
— Tendance à l'agglutination des plaquettes et secondairement les leucocytes;
— Acidose sanguine par baisse des bicarbonates et augmentation de l'acide carbonique;
— Augmentation de la viscosité sanguine.

L'ensemble de ces modifications est d'ailleurs lié à des facteurs constitutionnels tels que, ralentissement circulatoire, altérations endocriniennes, fragilité veineuse, etc...

De tels travaux, restés d'ailleurs très imparfaits n'auraient pu avoir un intérêt appréciable sur le plan thérapeutique sans la découverte d'éléments

combattant la résultante de ces modifications humorales : hypercoagulabilité et thromboses, c'est-à-dire sans la découvete des anticoagulants.

Le premier des deux anticoagulants modernes, l'*héparine* fut isolé en 1916 par Mac Léan. Howell lui donna son nom. C'est un produit naturel existant dans le muscle et surtout dans le foie. Il a une action antithrombinique. Son efficacité est grande et il est relativement peu dangereux.

Le dicoumarol ou méthylène bishydroxycoumarine obtenu par Link à partir du mélilot gâté, est actuellement préparé synthétiquement. C'est un antivitamine K, d'un intérêt très grand mais très difficile à manier.

On lui préfère actuellement un de ses dérivés : l'ester éthylique de l'acide di (4—Oxycoumarinyl) — acétique ou *tromexane* qui est aussi efficace et moins dangereux.

Toutefois l'emploi de ces anticoagulants ne saurait entrer dans le domaine pratique sans le couvert d'une surveillance biologique sérieuse telle que le permet entre autres le test de tolérance à l'héparine « in vitro », décrit par deux Canadiens : Waugh et Ruddik en 1944, et introduit en France par Soulier qui en a modifié la technique, raison pour laquelle nous l'appellerons communément test de tolérance à l'héparine « in vitro » de Soulier au cours de l'étude que nous allons en entreprendre.

En conclusion, l'emploi rationnel et étroitement contrôlé des anticoagulants permet d'affirmer que s'ouvre une ère nouvelle dans la thérapeutique antithrombique.

CHAPITRE II

Indications des Anticoagulants

Les indications des anticoagulants modernes sont nombreuses et les résultats obtenus très intéressants :

1° Bauer et Zillicus ont montré que la mortalité des phlébites et des thromboses, qui peuvent, au point de vue thérapeutique, être placées sur le même plan, passe avec l'héparine, de 16 ou 18% à 1%. Par ailleurs, la reprise d'une activité normale par le malade est beaucoup plus rapide.

Les auteurs insistent sur la valeur prophylactique des anticoagulants (notamment chez les variqueux).

2° En ce qui concerne les infarctus du myocarde, une thérapeutique moderne anticoagulante peut, dans certains cas, éviter :

— les thromboses des coronaires;

— les thromboses mitrales au contact d'un endocarde plus ou moins lésé qui recouvre une zone infarcie.

— la thrombo-embolie favorisée par des phénomènes de stase dus au repos prolongé (Lian).

3° Lian insiste également sur l'intérêt des anticoagulants dans la cure et la prévention des thromboses périphériques à répétition des cardiopathies valvulaires :

— embolies à partir de l'oreillette gauche;

— phénomènes vaso-moteurs à l'origine des thromboses locales.

Le traitement anticoagulant doit être poursuivi très longtemps et même, pour certains, dans le cas de rétrécissement mitral, toute la vie (Facquet, Husson et Ducrot). Pour Wright et ses élèves la tromexane est au mitral ce que l'insuline est au diabétique.

4° L'emploi des anticoagulants est entré dans le domaine pratique ou est encore dans celui de l'expérimentation dans diverses affections telles que :

— oblitérations artérielles;

— maladies thrombosantes dues à des phénomènes vaso-moteurs ou à un facteur humoral dont le rôle apparaît de plus en plus grand;

— rhumatisme articulaire aigu;

— maladie d'Osler.

— ramollissement cérébral;

— sclérose en plaques (?);

— et enfin, au cours de la chirurgie des vaisseaux à titre prophylactique.

CHAPITRE III

Coagulation sanguine

La découverte des anticoagulants a donc été une étape décisive dans le traitement des maladies thromboembolisantes.

D'une position purement attentiste figée dans une expectative désarmée, nous passons presque sans transition à une attitude offensive grâce à des armes d'une efficacité rapide et certaine mais terriblement dangereuse parce que à double tranchant.

Pour recueillir les fruits qu'on est en droit d'espérer d'une thérapeutique anticoagulante moderne, nous sommes obligés, en effet, d'apporter au sein du phénomène de la coagulation des perturbations graves; d'où la nécessité d'une surveillance biologique étroite d'une telle thérapeutique.

Mais avant de poursuivre cet exposé, et pour montrer les difficultés de cette surveillance biologique et du contrôle du traitement anticoagulant moderne, dues au nombre et à la complexité des éléments entrant en jeu, il est bon de rappeler rapidement les conceptions actuelles du processus de la coagulation :

Pour la commodité de l'étude on peut diviser ce processus en quatre phases dont la séparation est

purement théorique : l'analyse des divers mécanismes en démontrant l'interpénétration.

La première phase se traduit par l'assemblage de trois éléments constituants de la thromboplastine :

— une apoenzyme ou thromboplastinogène;
— une coenzyme ou lipoïde plaquettaire;
— une haptoenzyme, euglobuline labile qui doit être préalablement activée par la thrombine; le calcium étant un effecteur indispensable à l'activité du complexe lipoprotéïque constitué.

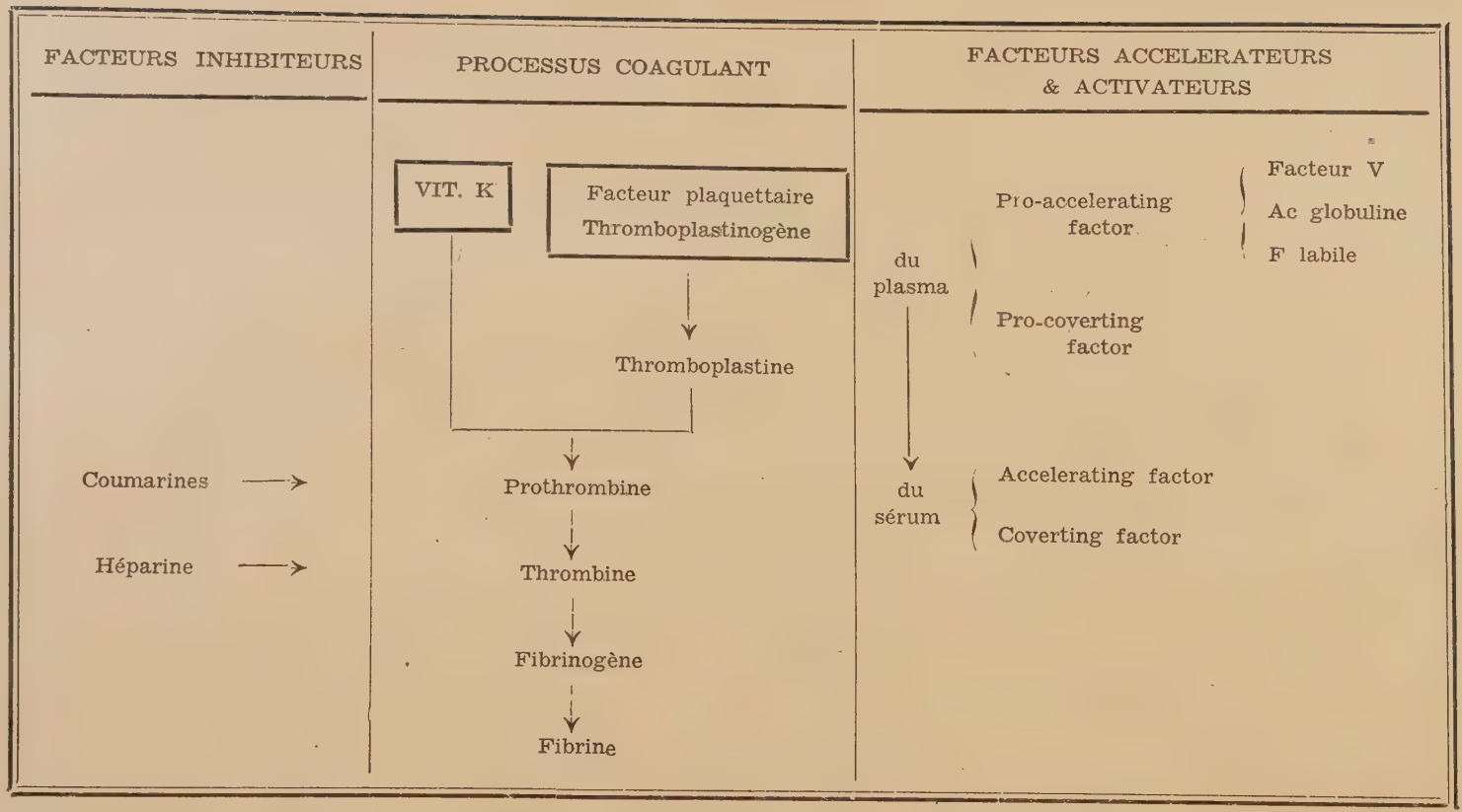
La deuxième phase est celle de la formation de la thrombine à partir de la prothrombine qui serait, pour certains, un complexe thrombine-inhibiteur provenant de l'union d'une molécule de vitamine K et d'une globuline, et qui unie à la thromboplastine donnerait un complexe thromboplastine-inhibiteur plus de la thrombine. La thrombine viendrait donc d'une scission de la prothrombine sous l'action d'une protéase : la thromboplastine.

Au cours de la troisième phase, la thrombine, qui peut être assimilée à une carboxylase ou plus simplement à une protéase, transformerait le fibrinogène en fibrine par dénaturation du fibrinogène sans scission protéolytique : la thrombine est une fibrinogène-dénaturase.

Enfin la quatrième phase voit la formation du caillot par une intervention plaquettaire, la consommation de la prothrombine se poursuivant.

L'ensemble du phénomène de la coagulation sanguine est, soit accéléré ou activé, soit freiné par les facteurs dits accélérateurs ou inhibiteurs.

Il paraît intéressant de schématiser ces quelques notions dans le tableau suivant :


FACTEURS INHIBITEURS
PROCESSUS COAGULANT
FACTEURS ACCELERATEURS & ACTIVATEURS
VIT. K
Facteur plaquettaire
Thromboplastinogène
Thromboplastine
Coumarines
Héparine
Prothrombine
Thrombine
Fibrinogène
Fibrine
du plasma
Pro-accelerating factor
Facteur V
Ac globuline
F labile
Pro-coverting factor
du sérum
Accelerating factor
Coverting factor

Le mode d'action des principaux anticoagulants ceux du groupe des coumarines et de l'héparine est différent :

1° *Les coumarines* s'opposent à la synthèse de la prothrombine par la cellule hépatique qui devient incapable d'utiliser la vitamine K. Elles abaissent également le taux du pro-converting factor circulant, avant même celui de la prothrombine, la diminution de la concentration plasmique de ces deux éléments entraînant l'hypocoagulabilité.

2° *L'héparine* s'oppose à l'action des thromboplastines et ainsi entrave la conversion de la prothrombine en thrombine; elle protège également les plaquettes de la lyse et de ce fait empêche l'activation de la thromboplastine plasmatique enfin elle s'oppose à la fibrinoformation par inhibition de la thrombine (André Fabre, Alain Bonparis).

CHAPITRE IV

Surveillance biologique du Traitement anticoagulant

La manipulation de ces deux anticoagulants, surtout des coumarines, est délicate : en effet les risques à courir sont de deux sortes et diamétralement opposés : ou bien voir l'efficience du traitement nulle par défaut; ou bien, voir surgir des complications hémorragiques, par excès.

Aussi les auteurs se sont-ils efforcés de multiplier les tests permettant une surveillance de la crase sanguine tout au long d'un traitement anticoagulant :

Les tests de coagulation habituellement utilisés peuvent se classer en deux catégories :

— ceux qui mesurent la coagulabilité globale du sang;

— ceux qui apprécient un facteur isolé de la coagulation.

1° *Parmi les tests de coagulabilité globale citons:*

— Le temps de coagulation classique au moyen de sang veineux ou capillaire sur lame ou avec

tube. C'est une méthode entachée d'erreurs énormes qui lui interdisent toute valeur quantitative. Elle n'a aucune valeur pour le dépistage de l'hypercoagulabilité. D'autre part elle ne donne aucune indication sur les réserves de prothrombine dans le cas de traitement aux coumarines qui sont des antivitamines K.

— Le temps de coagulation d'un plasma recalcifié à 37° ou temps de Howell. Mêmes objections.

— L'index de protamine, proposé par Allen et ses collaborateurs (14) est apparu à l'étude comme à la fois compliqué, peu sensible et peu facilement interprétable (Soulier - Mlle Le Bolloch).

— L'index de bleu de toluidine est encore moins sensible que l'index de protamine.

— La mesure de l'activité du plasma hépariné qui consiste à apprécier le temps que met une certaine quantité de thrombine exogène pour coaguler un plasma décalcifié. L'héparine augmente le temps de thrombine. Ce test est peu utilisé.

— La méthode des dilutions : la dilution croissante d'un plasma avec du sérum physiologique permet d'inhiber d'abord les facteurs anticoagulants (antithromboplastine) puis les facteurs de coagulations eux-mêmes.

Ce test permettrait d'apprécier l'équilibre entre le système coagulant et anticoagulant physiologique et pourrait être précieux pour juger de la coagulabilité de base; mais il ne met pas à l'abri des variations de prothrombine au cours du traitement par les coumarines.

— L'épreuve de tolérance à l'héparine « in vivo » de Takats est un excellent test : il consiste à injecter par voie veineuse de 25 à 50 mmg d'hé-

parine et en la mesure du temps de coagulation de 15 minutes en 15 minutes, mais il exige des ponctions veineuses répétées et fatigantes et ne saurait être utilisé pour rechercher l'hypocoagulabilité car il exposerait à des hémorragies.

— Enfin le test de Soulier qui va faire l'objet de notre étude.

. 2° *L'étude d'un facteur isolé de la coagulation* donne des indications intéressantes mais reste insuffisante :

— Les mesures respectives du nombre des plaquettes, du taux de fibrinogène, ou du taux de prothrombine conservent leur intérêt mais ne peuvent pas rendre les mêmes services qu'un test qui mesurerait la résultante d'hypo ou d'hypercoagulabilité : en effet, seule cette résultante compte et le déficit isolé d'un facteur de la coagulation ne s'oppose pas forcément à l'apparition d'un thrombose, s'il existe une hypercoagulabilité globale même légère (Soulier - Mlle Le Bolloch).

— Le test proposé par Lenggenhager dit, de la dégradation de la thrombine, consiste à mesurer le pouvoir coagulant du sérum sur le sang citraté.

Il est probable que ce test apprécie seulement un facteur isolé de la coagulation qui n'est pas la thrombine, mais peut-être le sérum A - c globuline (Soulier - Mlle Bolloch).

— La mesure de la prothrombine consommée a été proposée pour le diagnostic des syndromes hémorragiques. Mais la consommation de la prothrombine est spécifique en ce sens qu'elle apprécie uniquement le premier stade de la coagulation, ignore les variations du fibrinogène, et ne renseigne pas sur les états d'hypercoagulabilité, donc ne saurait servir au diagnostic des thromboses.

— Enfin de très nombreux auteurs se sont contentés et se contentent encore du seul dosage du taux de prothrombine dans le sang. Ce procédé est d'une grande utilité et on ne saurait l'ignorer, même en utilisant systématiquement de test de tolérance à l'héparine « in vitro » de Soulier qui a, comme caractéristiques de mesurer la résultante du phénomène de la coagulation et de donner expérimentalement le degré de coagulabilité « finale » du sang par rapport à un témoin.

Mais une telle épreuve, et surtout le fait de se fier à elle seule est sujette à de nombreuses critiques à la fois sur le plan technique, sur le plan biologique et sur le plan clinique.

1° *Sur le plan technique :* nous n'avons pas ici à entrer dans les détails; soulignons seulement que quelle que soit la méthode choisie le dosage de la prothrombine est toujours très délicat et la valeur des résultats largement fonction de l'entraînement de l'opérateur.

2° *Sur le plan biologique :* le seul dosage du taux de prothrombine ignore les autres facteurs de la coagulation et leurs vaiations tels que plaquettes, fibrinogène, a-c globuline.

D'ailleurs le temps de coagulation d'un sang dépend de la vitesse de conversion de la prothrombine et non pas de son taux. Aussi y a-t-il assez rarement coïncidence entre hypoprothrombinémie et l'hypercoagulabilité globale du sang. Malgré l'hypoprothrombinémie une hypercoagulabilité peut exister, liée à une hyperplaquettose, à une hyperfibrinémie, ou une augmentation de l'Ac-globuline. Inversement, une hypocoagulabilité plus importante que ne le voudrait le taux de prothrombine peut être due à une thrombopénie, à un déficit en Ac-

globuline ou en fibrinogène. Ceci explique que le taux de prothrombine à atteindre varie avec le potentiel de coagulabilité de chaque malade.

Dans le même ordre d'idées, Jeanneret (1944), Della Santa (1949) et Kadish (1947), n'ont pas pu trouver de rapport direct entre les variations du temps de coagulation et celles de la prothrombinémiei. Une diminution du taux de prothrombine jusqu'à 20 % peut être entièrement compatiible avec un temps de coagulation normal. Aussi peut-on critiquer certains cliniciens qui, se basant sur l'étude unique du taux de prothrombine, ont parlé de thromboses résistant aux anticoagulants, lorsque, malgré une diminution du taux de prothrombine au-dessous de 30 % ils avaient observé une extension de la thrombose ou une embolie pulmonaire. La diminution d'un seul facteur de la coagulation peut être contrebalancée par la présence en excès des autres coagulants physiologiques.

Semblablement Soulier et Mlle Le Belloch, tout en reconnaissant la valeur incontestable du taux de prothrombine pour le diagnostic des diathèses hémorragiques et la prévention des accidents hémorragiques dans les cas d'hypoprothrombinémie extrêmes, lui dénient toute valeur diagnostique des thromboses, car il ne saurait renseigner sur les états d'hypercoagulabilité.

Cette hypercoagulabilité peut être absolue, c'est-à-dire susceptible de diminuer parallèlement au taux de prothrombine, ou relative : il s'agit alors de la tendance hypercoagulante définie par J.-L. Beaumont, A. Gerbaux, J. Lenègre. C'est un état sanguin particulier où la coagulabilité globale du sang, sans être augmentée, n'est pas abaissée parallèlement au taux de prothrombine contrairement à ce qui se passe dans le plasma normal. Sur le

plan humoral, la tendance hypercoagulante se caractérise donc par une dissociation entre un taux de prothrombine abaissé et une coagulabilité globale peu ou pas modifiée : là encore le dosage du taux de prothrombine est en défaut, car il ne renseigne pas sur le degré d'hypercoagulabilité relative et incite à instituer un traitement souvent insuffisant, incapable de prévenir ou de guérir une thrombose; l'inverse est vrai, et dans ce cas, c'est-à-dire d'hypocoagulabilité relative, un traitement paraissant rationnel et modéré peut être très dangereux et dépasser le but recherché.

Dans un autre ordre d'idées, il paraît intéressant d'avoir un critère biologique sérieux permettant de faire le choix de sa thérapeutique anticoagulante entre l'héparine et la tromexane. De nombreux auteurs se sont mis d'accord pour commencer la cure à l'aide de l'héparine et de la poursuivre à l'aide de la tromexane. Mais souvent, au cours de la deuxième phase, malgré un taux de prothrombine tendant vers zéro, la coagulabilité globale reste élevée; or, si on ignore cete dernière, on a logiquement tendance à réduire ou suspendre le traitement d'où nouvelle thrombose possible. La mesure conjuguée de la coagulabilité globale et du taux de prothrombine permettra dans ce cas de reprendre l'héparine qui est théoriquement sans effet sur le taux de prothrombine.

Si l'on considère avec Lenègre qu'un critère de guérison peut être vu dans le retour au parallélisme de la prothrombinémie et la coagulabilité globale, le seul dosage de prothrombine ne saurait être dans ce cas particulier de quelque utilité.

Enfin quel peut être l'intérêt d'une prothrombinémie isolée au cours d'un traitement uniquement héparinique puisque l'héparine ne modifie pas en

principe le taux de prothrombine ? Cela reviendrait à laisser au hasard de l'évolution clinique une thérapeutique dont on n'ignore pas les dangers.

3° *Sur le plan clinique :* « Il existe souvent une discordance marquée entre l'activité clinique de la tromexane et son action directe sur le sang. Certains sujets guérissent avec une rapidité spectaculaire, alors même que la prothrombinémie n'est jamais abaissée au-dessous de 40 %, tandis que d'autres résistent au traitement, malgré une prothrombinémie voisine de 10 %. Le dosage régulier de la prothrombine, constitue ainsi, avant tout, une mesure de sécurité, destinée à éviter les taux inutilement bas qui prédisposent aux accidents hémorragiques. » (Bickel et Della Santa).

« On a observé fréquemment des extensions de thromboses et même des embolies sérieuses et fatales à des chiffres de prothrombinémie à des taux de 25 à 32 %. (Hartz, Martin, Mac Cleery, Vander Veer, Kuo et Marshall).

Bruzelius avait relevé en 1945 que dans 28 % des accidents hémorragiques survenus au cours de la dicoumarolisation, il n'a pu prouver aucune relation entre le taux de prothrombine et l'intensité de l'hémorragie.

Wright, Marple et Beck utilisent la dicoumarine comme traitement préventif des complications thromboemboliques de l'infarctus du myocarde. Ils maintiennent leurs malades au taux « de sécurité » et observent cependant 6 % de thromboses et 14 % d'hémorragies.

En conclusion, il semble bien établi que ce qui importe, ce n'est pas le taux de prothrombine, mais la coagulatio nglobale du sang. Et c'est cette dernière qu'il faut obtenir pour réussi dans la lutte antithrombique.

CHAPITRE V

Test de tolérance à l'Héparine de SOULIER

I. — Son principe.

C'est le souci de la mesure correcte et sensible de la coagulation globale du sang qui a guidé Soulier lorsqu'il a appliqué en France, tout en le modifiant, le test de tolérance à l'héparine « in vitro », de Waugh et Ruddik.

Dans son principe il consiste à mesurer le temps que réclame un plasma pour coaguler en présence de doses croissantese d'héparine. En d'autres termes il étale le phénomène de la coagulation dans le temps à partir du temp sde Howell en le ralentissant grâce à une addition de quantités croissantes et définies d'héparine, c'est-à-dire 3/10 d'unité d'héparine pour le deuxième tube (le premier étant non hépariné et constituant le temps de Howell), 7/10 pour le troisième et une unité pour le quatrième et dernier.

Pour se mettre à l'abri des variations fréquentes de l'activité des réactifs, le test pour chaque malade sera comparé au test témoin d'un sujet sain, pratiqué simultanément. Les deux réactions seront inscrites en courbes sur un même tableau. Un sang normal coagule aux environs de douze minutes pour une unité d'héparine.

Suivant que la courbe de coagulation du malade sera au-dessus ou au-dessous de la courbe témoin nous serons en zone hypo ou hypercoagulable, comme le montrent les tableaux-type ci-contre.

Ce test mesure avec une grande précision la coagulabilité globale d'un sang, résultante de l'activité des nombreux facteurs ayant un rôle dans ce processus.

II. — Sa technique.

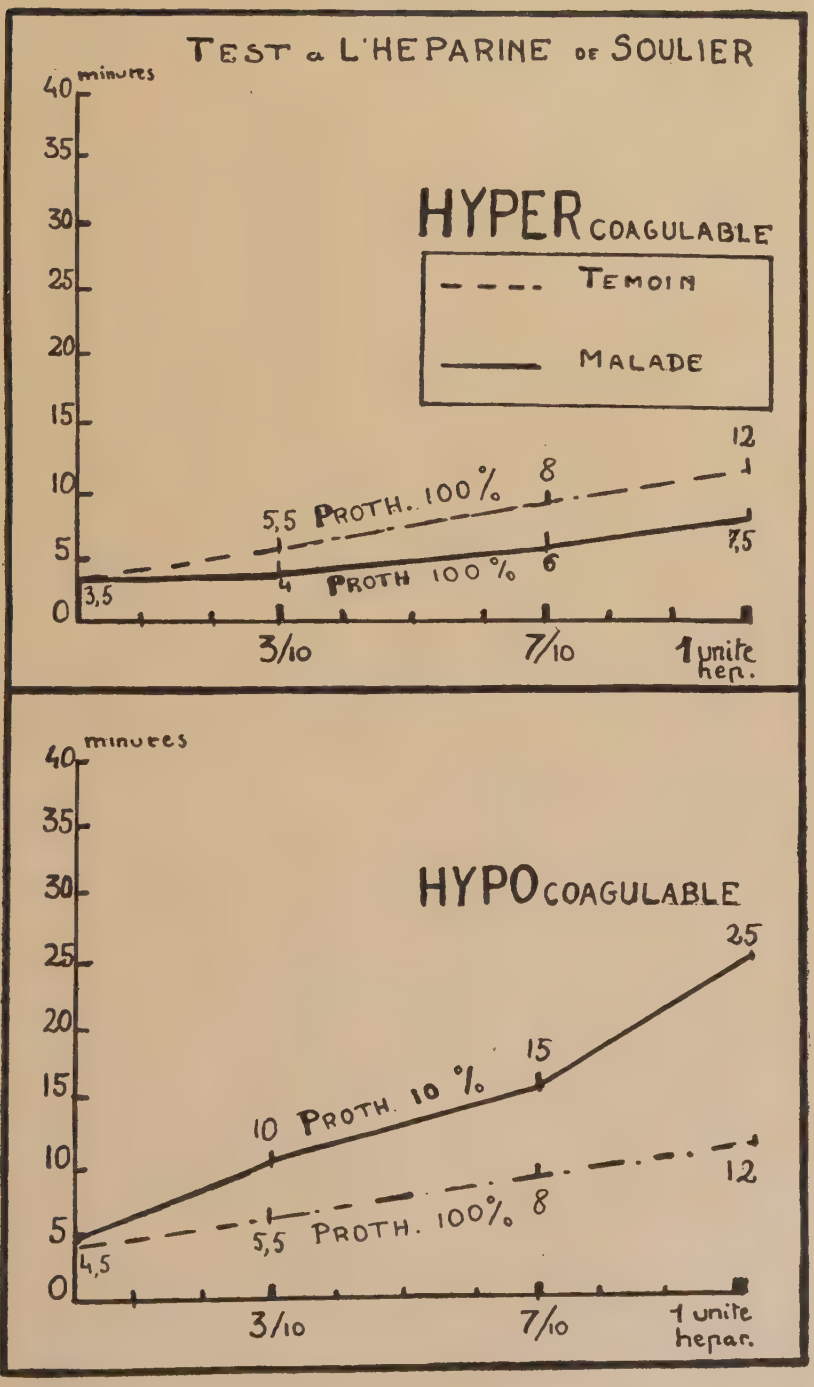
A. — *Prélèvement du sang.*

1° Par ponction veineuse sur le malade à jeun (ponction franche), prélever 10 cc. de sang et les introduire dans le tube préparé avec le mélange de Wintrobe. C'est à dire :

— Oxalate d'ammonium : 1,2;
— Oxalate de potassium : 0,8.
— Eau distillée : 100 cc.

dont on met 1 cc. dans un tube de 15 cc. environ et que l'on fait dessécher à l'étuve à 52° (dessécher à 100° altèrerait le milieu). Retourner plusieurs fois le flacon sans secouer.

2° Prélever en même temps 10 cc. de sang d'un témoin normal. On pourra conserver ce sang quelques heures à la température du laboratoire. Par contre la conservation à la glacière modifie la tolérance du plasma à l'héparine.


TEST a L'HEPARINE de SOULIER
minutes
40
35
30
25
20
15
10
5
0
HYPER COAGULABLE
TEMOIN
MALADE
12
8
5,5 PROTH. 100 %
7,5
6
4
PROTH 100 %
3,5
3/10
7/10
1 unite hep.
minutes
40
35
30
25
20
15
10
5
0
HYPO COAGULABLE
25
15
10 PROTH. 10 %
12
8
5,5 PROTH. 100 %
4,5
3/10
7/10
1 unite hepar.

B. — *Centrifugation.*

C'est un temps très important car une centrifugation trop poussée élimine les plaquettes et modifie beaucoup la coagulabilité. On doit centrifuger 5 minutes à 2.600 tours.

C. — *Préparation des solutions.*

La coagulation du plasma s'étudie simultanément sur quatre tubes d'un diamètre rigoureusement identique et d'une propreté absolue. Le tube I doit contenir seulement 0,5 cc. de solution calcique, le tube II 0,3 unités d'héparine plus une certaine quantité de solution calcique jusqu'à concurrence d'un volume total de 0,5 cc. Suivant le même principe les tubes III et IV contiendront respectivement 0,7 et 1 unité d'héparine pour un volume total de 0,5 cc. du mélange héparine-solution calcique.

Pour préparer les dilutions, la technique suivante peut être proposée :

1° Préparation d'une solution-mère d'héparine : introduire 0,1 cc. de liquémine Roche (1 cc. égalant 5.000 U. I.), dans une fiole jaugée de 250 cc. remplie de la solution calcique suivante :

— Chlorure de calcium : 1 gr. 11.

— Eau distillée : 400 cc.

On a ainsi une solution princeps au 2.500e dont le 1/2 cc. contient une unité d'héparine;

2° A partir de cette solution princeps préparer des solutions-filles :

Ainsi pour la solution-fille devant servir au tube II (le tube I ne contenant pas d'héparine) on ajoutera 7 cc. de solution calcique à 3 cc. de solution-mère : chaque 1/2 cc. de ce mélange contiendra donc 0,3 unité d'héparine.

La formule de la solution-fille devant servir au tube III sera : 3 cc. de solution calcique plus 7 cc. de solution-mère, ce qui donnera 0,7 unité d'héparine pour 0,5 cc. de ce mélange.

Pour le dernier tube il ne sera pas besoin de préparer une solution-fille : on prendra seulement 0,5 cc. de la solution-mère qui contient une unité d'héparine.

Ainsi seront réalisés les quatre tubes :

I. 0,5 cc. de solution calcique;
II. 0,5 cc. d'héparine à 0,3 unité;
III. 0,5 cc. d'héparine à 0,7 unité;
IV. 0,5 cc. d'héparine à 1 unité.

A noter en passant que les solutions-fille peuvent être utilisées à la température du laboratoire pendant 3 ou 4 jours. Par contre l'ampoule d'héparine peut être conservée pendant un an à la température du laboratoire.

D. — *Réaction proprement dite.*

1) Mettre en marche 3 ou 4 heures avant, un grand bain-marie qui devra marquer 38° à l'intérieur d'un tube à hémolyse plein d'eau;

2) Les 4 tubes et pipettes nécessaires à cette réaction devront avoir été placés auparavant à 37° ainsi que la gamme des dilutions précédentes;

3) Mettre au bain-marie à 37° pendant 5 minutes, les 4 tubes contenant la solution d'héparine,

4) Ajouter dans chaque tube 0,5 de plasma;

5) Déclencher le chronomètre;

6) On peut relever les temps de coagulation dans chaque tube en retournant les tubes ou au photomètre.

On compare le temps de coagulation du malade et du témoin. (Il est préférable d'utiliser comme témoin le mélange de plusieurs plasmas).

La solution d'héparine convenable est celle qui donne pour un sang témoin de 8 à 16 minutes dans le tube contenant une unité d'héparine.

III. — Critique.

Les avantages du test à l'héparine de Soulier ont été définis lors de la critique du temps de coagulation simple et du taux de prothrombine isolé.

1° Le temps de coagulation isolé et le temps de Howell sont d'une part sujets à des erreurs considérables du point de vue technique et d'autre part manquent de sensibilité car le phénomène est pour ainsi dire « saisi en miniature », à minima, et seules les grandes variations sont décelables : le mérite du test est de « développer » le phénomène et de l'étaler largement, ce qui permet d'en déceler les variations les plus minimes.

2° Nous avons par ailleurs assez insisté sur l'insuffisance du seul dosage de prothrombine qui ne met pas à l'abri des variations des autres facteurs de la coagulation, contrairement au test de Soulier, qui donne la résultante du processus coagulant et permet notamment d'observer avant tout traitement l'existence d'une hypercoagulabilité absolue.

Cependant les deux tests conjugués, taux de prothrombine et test à l'héparine sont indispensables :

— 1 — pour apprécier l'évolution de l'élément biologique essentiel de la thrombose, à savoir la tendance à l'hypercoagulabilité et ses rapports avec la prothrombinémie (hypercoagulabilité relative).

— 2 — pour fixer la notion d'hypoprothrombinémie « utile » variable dans chaque cas, en substitution à la notion d'hypoprothrombinémie dite « efficace » fixée arbitrairement aux environs de 30 %.

— 3 — pour saisir le moment où la tendance hypercoagulante disparaît, qui constitue une période dangereuse où l'on doit réduire le traitement sous peine d'hémorragie.

— 4 — pour décider de la date du premier lever qui dépend de la disposition de l'hypercoagulabilité relative depuis plusieurs jours.

— 5 — pour décider de la date d'arrêt du traitement qui dépend de la disparition totale et durable de toute tendance hypercoagulante.

Mais aussi satisfaisant que puisse être le test de tolérance à l'héparine, il n'a pas que des qualités :

— 1 — nous avons insisté sur son extrême difficulté technique qui en fait un test inutile, voire dangereux entre les mains d'opérateurs inexpérimentés et non entraînés. La plus grande minutie et la précision la plus extrême doivent être observées à la fois pour la ponction veineuse, la contrifugation, la préparation des tubes, le maintien d'une température rigoureusement constante des tubes au bain-marie, la lecture du moment précis de la coagulation dans chaque tube successivement.

— 2 — Il est onéreux.

— 3 — Il ne saurait être vraiment un guide fidèle de la thérapeutique anticoagulante que répété très souvent (au moins tous les 2 jours, si ce n'est tous les jours) pour ne pas laisser passer des clochers d'hypo ou d'hypercoagulabilité susceptibles de se produire entre les examens.

— 4 — Il ne saurait avoir de valeur qu'au cours d'un traitement anticoagulant correct, c'est-à-dire sans apport ou arrêt brutal d'anticoagulant qui changent constamment le degré de coagulabilité sanguine ; l'idéal serait un traitement d'application ou de diffusion continue par une héparine retard

par exemple où l'administration de doses très fractionnées et répétées de tromexane.

IV. — Conduite du traitement anticoagulant

sous la surveillance du test a l'héparine

Chez un sujet normal, le rapport reste pratiquement constant entre le taux de prothrombine et la tolérance à l'héparine « in vitro ». La plasma normal devient fortement hypocoagulable aussi bien « in vivo » que « in vitro » dès que son taux de prothrombine tombe au-dessous de 30 %.

Il en est tout autrement chez le sujet à tendance hypercoagulante, candidat aux thromboses, où il y a dissociation fréquente des 2 éléments ; taux de prothrombine et coagulabilité globale.

L'évolution de l'hypercoagulabilité sanguine au cours du traitement anticoagulant des thromboses veineuses se fait schématiquement en deux temps (J.-L. Beaumont, A. Gerbaux et J. Lenègre) :

A. — Dans une première période, le taux de prothrombine s'abaisse chez les sujets atteints de thromboses veineuse et traités par la tromexane, mais la tolérance à l'héparine « in vitro » reste augmentée, témoignant d'une tendance persistante à l'hypercoagulabilité.

B. — Dans une deuxième période, la tendance hypercoagulante disparaît : le plasma se comporte comme un plasma normal hypoprothrombinémique. La notion de « Tournant » se définit par le retour au parallélisme entre l'hypoprothrombinémie et l'hypocoagulabilité par disparition de la tendance hypercoagulante.

A la lumière de ces considérations biologiques

on peut proposer une ligne de conduite type d'une thérapeutique anticoagulante :

1° Avant toute administration d'anticoagulants pratiquer :

— *a*) une mesure de la vitesse de sédimentation (qui sera accélérée) ;

— *b*) un test de Soulier ;

— *c*) un dosage du taux de prothrombine.

La comparaison des deux dernières épreuves montrera souvent une hypercoagulabilité absolue, parfois un parallélisme fidèle avec le témoin.

2° Commencer le traitement par l'héparine à la dose de 300 à 500 mg. par jour, ce qui aura pour résultat le plus souvent de décrocher la température et le pouls et d'améliorer très sensiblement les signes cliniques.

3° Passer alors au tromexane seul aux doses utiles de 150 à 1.350 mg. par jour à la demande.

Notons à ce propos que le traitement héparinique doit être continué simultanément au tromexane jusqu'au moment où celle-ci commence à agir c'est-à-dire 24 heures.

Au cours de la première phase d'hypercoagulabilité relative définie plus haut on emploiera des doses assez fortes de tromexane de façon à maintenir la courbe de l'hypercoagulabilité pour une unité d'héparine dans une zone double de celle du témoin pour Soulier, nettement au-dessus de celle du témoin, mais légèrement inférieure au double de celle-ci pour Lenègre.

Toutefois, si le taux de prothrombne, au cours de cette phase tend vers 0, alors que l'hypercoagulabilité reste faible, diminuer la tromexane ou reprendre l'héparine.

4° Au cours de la deuxième phase de retour à la normale se contenter de doses d'entretien.

Pendant toute la durée du traitement, le contrôle biologique par le test à l'héparine et le taux de prothrombine sera effectué tous les 2 jours, voire même tous les jours par un laboratoire spécialisé.

Il sera bon de placer tout au long du membre atteint, une bande de contention élastique et de faire effectuer au malade couché une gymnastique au lit à partir du troisième jour.

5° Le malade pourra se lever lorsqu'on aura observé une disparition totale depuis au moins trois jours de la tendance hypercoagulante. Si cette disparition est durable et semble définitive on pourra réduire et supprimer le traitement.

Que faut-il penser de la valeur de la vitesse de sédimentation globulaire ?

Nous avons en effet observé plusieurs cas de récidive alors que la tendance hypercoagulante ayant complètement disparu, la vitesse de sédimentation restait très accélérée.

Il semble donc qu'on soit en droit d'envisager le maintien de doses filées d'anticoagulant jusqu'au retour à la normale de la vitesse de sédimentation.

En conclusion et en tenant compte de ces considérations, le test de tolérance à l'héparine « in vitro » de Soulier constitue entre les mains d'opérateurs avertis, un véritable radar pour le pilotage sans visibilité au cours du traitement anticoagulant.

CHAPITRE VI

Observations

Notre travail porte sur 12 cas de maladies thromboemboliques traités par les anticoagulants sous la surveillance du test à l'héparine.

Nous les classerons en 4 catégories :

— 1 — Dysproteinémie ..... 1 cas
— 2 — Thrombophlébites ..... 9 cas
— 3 — Embolies ..... 1 cas
— 4 — Infarctus du myocarde..... 1 cas

A propos de chaque observation nous allons essayer de montrer ce qu'a pu nous apporter de nouveau et de précieux le test à l'héparine de Soulier.

I. — DYSPROTEINEMIE.

Lab... (L.), 5 8ans.

Maladie thromboembolique à localisations multiples et itératives évoluant sur une vieille maladie de Hodgson.

La participation de la spécifité dans le déterminisme des thromboses et embolies a été éliminée. D'autre part toutes les hémocultures ont été négatives; mais on note des perturbations curieuses de

la crase sanguine dues à une dysprotéinémie caractérisée par la formation de caillots en chapelets de type plasmatique sur le sérum défibriné, phénomène dont le déterminisme échappe aux biologistes.

Quoi qu'il en soit la malade a présenté tout au long du traitement anticoagulant auquel elle était soumise 9 thromboses et 3 hémorragies d'importance inégale, ce qui prouve sa grande instabilité et la difficulté de la conduite du traitement.

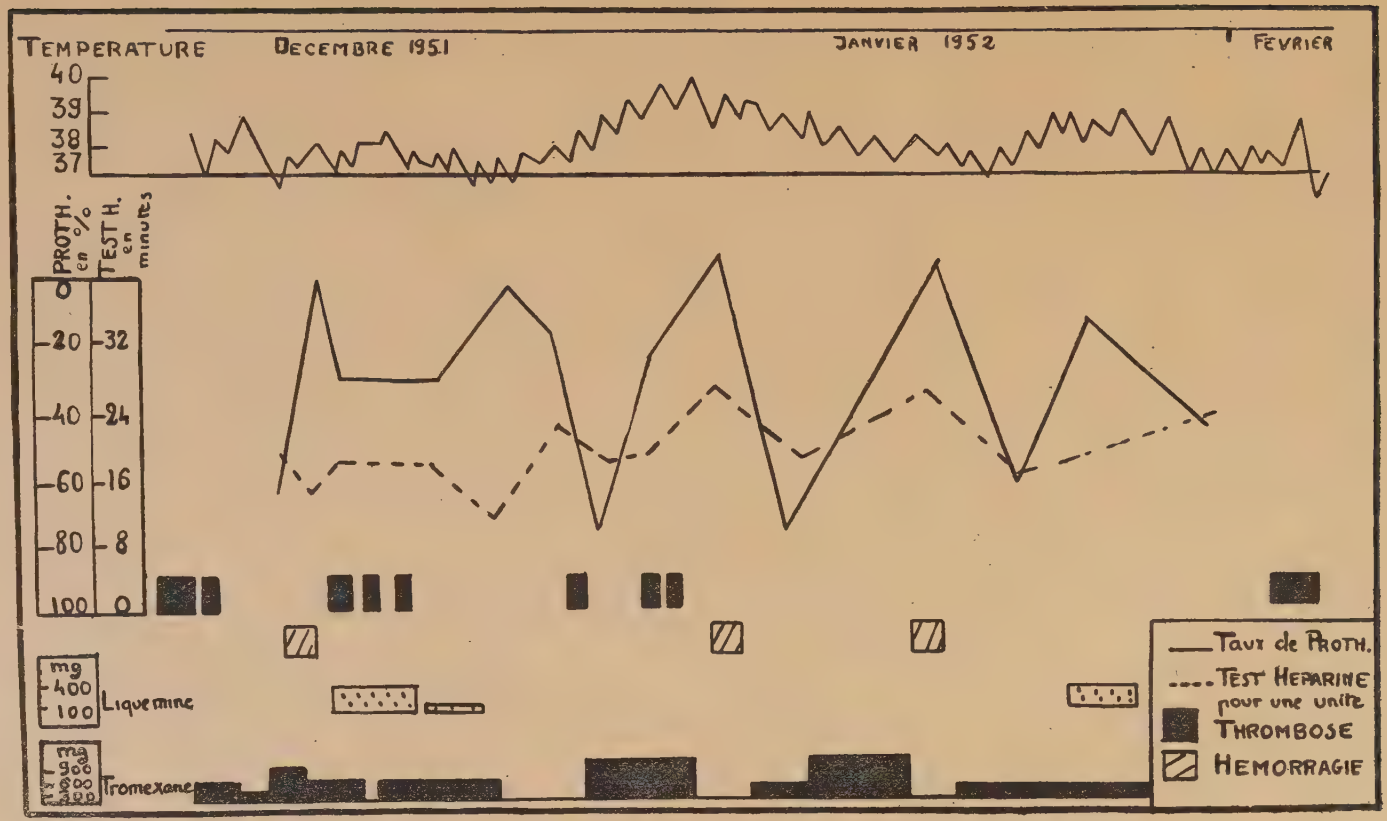
Ce cas est démonstratif du rôle précieux du test à l'héparine. En effet, sur le tableau ci-contre qui représente la courbe du test à l'héparine pour une unité et celle du taux de prothrombine on note au début du traitement une tendance hypercoagulante nette (le taux de prothrombine est beaucoup plus abaissé que ne le voudrait la courbe de coagulation), ce qui explique 3 thromboses successives alors que le taux de prothrombine est abaissé au-dessous de 40 %.

Par ailleurs, le test a permis de prévoir chaque fois l'hémorragie qui n'a pas manqué de se produire et en conséquence de réduire le traitement pour éviter des complications hémorragiques irreversibles.

Mais l'instabilité humorale de la malade était telle que l'on a pu voir surgir une thrombose quelques heures après une hémorragie de moyenne importance.

Le test à l'héparine a été répété tous les 2 ou 3 jours, et c'était insuffisant; il aurait fallu, en effet, pouvoir contrôler tous les jours voire matin et soir le degré de coagulabilité de la malade.

Malheureusement, après 2 mois de traitement, la malade qui était porteuse d'une cardiopathie valvulaire s'est décompensée et la mort est survenue dans la cachexie, en insuffisance ventriculaire gauche.


TEMPERATURE
DECEMBRE 1951
JANVIER 1952
FEVRIER
40
39
38
37
PROTH. en %
TEST H. en minutes
0
20
40
60
80
100
32
24
16
8
0
mg
400
100
Liquemine
mg
900
800
700
Tromexane
Taux de Proth.
Test Heparine pour une unité
Thrombose
Hemorragie

II. — THROMBOPHLEBITES

Observation N° 1 : B. - G. (Jeanne), 73 ans.

Diagnostic : thrombophlébite de la jambe gauche.

Traitement : Liquémine, 400 mmg. pendant 5 jours; Tromexane, 150 à 600 mmg. pendant les 12 jours suivants.

Surveillance biologique : Le test à l'héparine comparé au dosage de la prothrombine permet de déceler une tendance hypercoagulante marquée : en effet il a fallu maintenir le taux de prothrombinémie « utile » très près de zéro pour obtenir une hypocoagulabilité moyenne n'ayant jamais dépassé 18 minutes pour un témoin à 12 minutes.

Résultat : Guérison à une semaine. Le traitement a été cependant poursuivi 10 jours de plus pour consolidation, la vitesse de sédimentation restant accélérée.

Observation N° 2 : Z... (P.), 47 ans.

Diagnostic : Thrombose de la jambe gauche au cours d'un état ménopausique.

Traitement : Tromexane de 150 à 900 mmg. par jour.

Surveillance biologique: Le seul dosage du taux de prothrombine eut été imprudent; en effet, malgré une hypocoagulabilité très grande, jusqu'à 36 et même 40 minutes pour une unité d'héparine et pour un témoin de 12 minutes, le taux de prothrombine reste relativement élevé : la malade a des règles hémorragiques pour un taux de prothrombine compris entre 50 et 70 %. Cette hypocoagulabilité

relative n'a pu être décelée que par le test à l'héparine.

Résultat : La malade est sortie guérie un mois après son entrée. Cependant la sédimentation restant accélérée, on note une importante récidive le mois suivant.

Observation N° 3 : Par... (H.).

Diagnostic : Thrombose au niveau du mollet droit.

Traitement : Liquémine et tromexane,

Surveillance biologique : Le test à l'héparine permet de déceler une tendance hypercoagulante au début qui disparaît par la suite.

Observation N° 4 : Fau... (A.), 25 ans.

Diagnostic : Phlébite de la jambe droite.

Traitement : Liquémine et tromexane pendant 11 jours.

Surveillance biologique : Le test montre une légère tendance hypercoagulante par une dissociation entre le taux de prothrombine abaissé et un test à l'héparine très près de celui du témoin.

Résultat : Guérison en 10 jours.

Obervation N° 5 : Orad... (R.), 30 ans.

Diagnostic : Thrombophlébite au niveau du mollet gauche — petit infarctus pulmonaire.

Traitement : Liquémine, 200 mmg. pendant 12 jours. Tromexane de 150 à 300 mmg. en même temps que la liquémine.

Surveillance biologique : Le test à l'héparine

montre une tendance hypercoagulante persistante : la courbe de la malade reste très près de celle du témoin, malgré une diminution du taux de prothrombine jusqu'à 40 %; ce qui explique peut-être une nouvelle thrombose au niveau du mollet 8 jours après la guérison de la première. Le traitement anticoagulant aurait du être poursuivi plus longtemps.

Observation N° 6 : Peg... (M.), 65 ans.

Diagnostic : Phlébite de la jambe droite.

Traitement : Liquémine et tromexane.

Surveillance biologique : La tendance hypercoagulante est très nette et tenace; malgré un maintien du taux de prothrombine autour de 40 %, le test à l'héparine reste presque superposable è celui du témoin; aussi insuffisance du traitement.

Résultat : Malgré un traitement (insuffisant) de un mois, la malade sort incomplètement guérie.

Observation N° 7 : Four... (F.), 49 ans.

Diagnostic : Thrombophlébite du membre inférieur gauche.

Traitement : Liquémine, 400 mmg. par jour pendant 2 jours. Tromexane, 300 à 600 mmg. les 12 jours suivants.

Surveillance biologique : Le teste à l'héparine décèle une tendance hypercoagulante marquée qui disparaît seulement à la fin, c'est-à-dire au bout de 12 jours par un retour au parallélisme entre la valeur du taux de prothrombine et le test à l'héparine, suivi d'une guérison rapide.

Observation N° 8 : Bru... (J.), 45 ans.

Diagnostic : Phlébite de la jambe gauche consécutive à une fracture du bassin.

Traitement : Liquémine, 400 mmg. pendant 3 jours. Tromexane, 450 mmg. les 4 jours suivants.

Surveillance biologique : Le test montre une hypercoagulabilité relative décelée par une diminution nette du taux de prothrombine sans obtention au début d'une courbe d'hypercogulabilité.

Résultat : traitée dès les premières heures de son apparition, la phlébite disparaît en 4 jours.

Observation N° 9 : Dud... (R.), 46 ans.

Diagnostic : Thrombose veineuse au niveau du mollet droit.

Traitement : Tromexane : de 150 à 600 mmg. par jour pendant 28 jours.

Surveillance biologique : Le test de Soulier montre encore une fois une nette tendance hypercoagulant au début, qui disparaît seulement après 15 jours de traitement.

Résultat : La vitesse de sédimentation, au début accélérée, est redevenue normale au bout de 28 jours, c'est-à-dire environ 15 jours après la disparition des signes cliniques et de la tendance hypercoagulante; ce qui pose à notre avis une indication d'arrêt du traitement. La guérison du malade semble définitive.

III. — EMBOLIES.

Tou... (Y.), 52 ans.

Diagnostic : hémiplégie droite consécutive à un embol lié à un rétrécissement mitral.

Traitement : Liquémine, 200 mmg. pendant 11 jours. Tromexane simultanément pendant 6 jours (150 à 450 mmg.).

Surveillance biologique : Le test à l'héparine signe une tendance hypercoagulante au début, très vite disparue comme le montre le retour au parallélisme du taux de prothrombine et du test à l'héparine.

Résultat : Guérison complète de l'hémiplégie en 10 jours, sans rechute (recul de cinq mois).

IV. — INFARCTUS DU MYOCARDE.

Four... (J.), 77 ans.

Diagnostic : Infarctus du myocarde.

Traitement : Tromexane, de 150 à 450 mmg. par jour pendant 25 jours.

Surveillance biologique : Le test de Soulier permet de suivre la tendance hypercoagulante du début (le plasma du malade coagule en 13 minutes pour un témoin à 12, alors que son taux de prothrombine est abaissé à 30 %), qui diminue petit à petit comme le montre le retour à la proportionnalité du taux de prothrombne et du temps de coagulation du sang hépariné.

Résultat : Disparition rapide des signes cliniques sans nouvelle manifestation angineuse.

Conclusion

Si le petit nombre des observations que nous publions ne nous permet pas d'adopter ici un ton catégorique, nous pouvons cependant affirmer que les espérances que Soulier et avec lui de nombreux auteurs tels que Lenègre, Beaumont, Gerbaux et tant d'autres, ont mis dans le test de tolérance à l'héparine « in vitro » se trouvent justifiées.

Cette épreuve est utile pour le diagnostic des hypercoagulabilités ou au contraire des syndromes hémorragiques; elle semble indispensable pour guider le clinicien qui veut s'attaquer avec succès et sans danger aux phénomènes si complexes des modifications de la crase sanguine et aux disprotéïnémies, et qui ne saurait pour cela se fier à la seule clinique ou à un test par trop imparfait. Elle permet :

— Avant tout traitement d'observer parfois une hypercoagulabilité absolue.

— Au cours de la première phase du traitement de mesurer le degré d'hypercoagulabilité relative qui est constante.

— De saisir le « tournant » et de diminuer prudemment à ce moment les doses d'anticoagulants.

— De juger du moment du premier lever et de l'arrêt du traitement.

— De prévoir et d'éviter les accidents hémorragiques tout en maintenant la dose optimum d'anticoagulant, donc sans nuire à l'efficacité de la thérapeutique.

Cependant, par ses difficultés techniques qui mettent à l'épreuve la compétence et la minutie du biologiste, un pareil test ne peut que rester l'apanage exclusif des centres dont les thérapeutes sont sûrs de leur laboratoire.

Le Président de la Thèse,

R. SOREL.

Vu :
Pour le Doyen,
L'Assesseur :
R. SOREL.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 2 Juillet 1952
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

Bibliographie

1. Soulier. — Etude des Thromboses. *Sem. des Hôp.* 1950 - 26 - 3.690 - 3.701.

2. Soulier J.-P. et Le Bolloch A. G. — Le test de la tolérance à l'héparine « in vitro » dans le contrôle du traitement par la dicoumarine. *Le Sang* 1951 - 22,2 - 122.

3. Soulier J.-P. et Le Bolloch A. G. — Le test de tolérance à l'héparine « in vitro ».
   1° Test de l'hypocoagulabilité, son application au diagnostic des syndromes hémorragiques.
   2° Test de l'hypercoagulabilité, son application au diagnostic des Thromboses.
   Revue de l'hématologie 1950 (148-179).

4. Soulier J.-P. — *Revue de l'Hématologie* 1948 - 3, 302.

5. Soulier J.-P. et Le Bolloch A.-G. — Le test de la tolérance à l'héparine « in vitro » dans les syndromes hémorragiques et les thromboses. *Sem. des Hôp.* 1950. N° 70 - 3.702.

6. Soulier J.-P. — Le test de tolérance à l'héparine « in vitro » dans le contrôle du traitement par la dicoumarine. *Presse Médicale* 1950. N° 60 - 1.031.

7. Tzanck A. et Soulier J.-P. — Les syndromes hémorragiques. *Hématolagie du praticien* 1949 T. III. P. 40.

8. Tzanck A. et Soulier J. P. — Concetion actuelle de la coagulation du sang. *Sem. des Hôp.* 1950. N° 70. P. 3.673.

9. Waugt T.-R. et Ruddick D.-W. — A test for increased coagulability of the blood. *Canad. Med. Assoc. Journ.* 1944-1950 - 547-549.
Studies on increased coagulability of the blood. *Canad. Med. Assoc. Journ.* 1944-1951 - 11-17.

10. Léger L. et Frileux C. — Les phlébites - Masson 1950.

11. Lenègre J. et Beaumont J.-L. — La *coagulabilité* du sang dans l'insuffisance cardiaque avant et après traitement. *Sem. des Hôp.* 1951. N° 27 - 2.128 - 2.142.

12. Beaumont J. L., Gerbaux A. et Lenègre J. — Les Thromboses veineuses et leur traitement anticoagaulant suivi par le test de tolérance à l'héparine « in vitro ». *Presse Méd.* 1951. N° 79 - P. 1.665 - 1670.

13. Fabre A. et Bonparis A. — Surveillance biologique de la thérapeutique anticoagulante. *Presse Méd.* 1952. N° 13. P. 273-274.

14. Facquet J., Husson A. et Ducrot H. — Rétrécissement mitraux emboligènes et médication anticoagulante continue. *Presse Méd.* 1952 N° 6. P. 116-117.

15. Jayle M.-F. — Données récentes sur la biochimie clinique de la coagualtion sanguine. Sem. des Hôp. 1950. N° 81. P. 4.190-4.197.

17. Jayle M.-F., Badin J. et Ottolenghi-Pretti. — *Ann. Biol. Clin.* 1949. N° 7, 8, 9 - 311.

18. Howell W.-H. — *Phy. Rev.* 1935, 15 - 435.

19. Quick A. S. — *Sc.* 1947 - 106, 541.
Am. J. Med. Sc. 1947 - 214, 273.
Am. J. Phys. 1947 - 151, 63.

20. Unonius A. — L'héparine et la maladie Thromembolique. *Anais paulista de médica et cirurgica* (Sao Paulo) 1949, 2 - 95 - 168.

21. Bernier J.-J. — Coagulation du sasng. *Sem. des Hôp.* 1950. N° 31 - 1.450.

22. Reinis Z. — Traitement des Thromboses artérielles para un nouvel anticoagulant du groupe coumarine. *Presse Méd.* 1950. N° 26 P. 475.

23. Jentzer et Clerc. — Tromexan : antithrombique de synthèse. *Presse Méd.* 1950. N° 77. P. 1.365.

24. Lian. — Indications codifiées et perspectives d'avenir du traitement anticoagulant. *Sem. des Hôp.* 1951. N° 37.

25. Pundel J.-P. — La surveillance des traitements anticoagulants paar les dérivés de la coumarine. (Dimoumarol et Tromexane). *Sem. des Hôp.* 1951. N° 19.

26. Olivier C.-P. — Pour le traitement anticoagulant des phlébites récentes du membre inférieur. *Presse Méd.* 1950. N° 44. P. 793.

27. Fabre A. — La prothrombine, son dosage, sa P. 827.
signification. *Presse Méd.* 1950. N° 46.

29. Gerson L. — La thrombogénie. *Presse Méd.* 1950. N° 63. P. 1.125.

30. Maison E. — Thérapeutique des phlébites. *Encyclopédie Médicale chirurgicale,* 25.352.

Dépôt lég. Aa 102, 2e tr. 1952

IMPRIMERIE TOULOUSAINE
(Vve LION & FILS)
2, rue Romiguières, Toulouse.